

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 mars 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/024695 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 221/18, A61K 7/48, A61P 17/00

DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/002400

(22) Date de dépôt international : 29 juillet 2003 (29.07.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/10810 30 août 2002 (30.08.2002) FR

(84) États désignés (regional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SEDERMA S.A.S. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, BP 33, F-78612 Le Perray-en-Yvelines Cedex (FR).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

(72) Inventeur; et
(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : LINTNER, Karl [FR/FR]; 2, rue du Manège, F-78120 Rambouillet (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,

WO 2004/024695 A1

(54) Title: NOVEL MOLECULES DERIVED FROM NORAPORPHINE

(54) Titre : NOUVELLES MOLECULES DERIVEES DE LA NORAPORPHINE

(57) Abstract: The invention concerns novel molecules derived from noraporphine, as well as all cosmetic and dermopharmaceutical compositions containing one or several of said derivatives, alone or combined with a plant extract, in particular *glaucium flavum*, and particularly preparations for reducing pigmentation, with anti-ageing effect or for slimming.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la noraporphine, elle concerne également toutes les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques qui contiennent un ou plusieurs de ces dérivés, seuls ou en association avec un extrait de plante, particulièrement le *glaucium flavum*, et notamment les préparations ayant pour objectif une diminution de la pigmentation, un effet anti-âge, ou l'amincissement.

TITRE Nouvelles molécules dérivées de la noraporphine.

La présente invention concerne des nouveaux composés dérivés de la noraporphine, les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant un ou plusieurs de ces composés, seuls ou en association avec un extrait de plante, notamment un extrait de *glaucium flavum*, et l'utilisation de ces compositions pour le soin du corps et de la peau, en particulier dans l'objectif de réduire l'hyperpigmentation, d'avoir un effet anti-âge, ou d'un amincissement.

La pigmentation naturelle de la peau relève d'un mécanisme aujourd'hui bien décrit : les mélanocytes présents dans la couche basale de l'épiderme produisent des pigments de mélanine, la synthèse s'effectuant au sein des mélanosomes. La synthèse de la mélanine (mélanogénèse) est augmentée sous l'action des UV. La fonction physiologique du bronzage qui s'ensuit est donc de protéger la peau contre les UV.

Divers dysfonctionnements du mécanisme de production de la mélanine (dus à un excès d'agressions extérieures, aux perturbations hormonales ou au vieillissement) provoquent l'apparition de taches brunes, notamment sous formes d'éphélides (taches de rousseur), de taches solaires ou de taches de sénescence.

Modifier la pigmentation naturelle de la peau est un souhait largement partagé par les femmes européennes, asiatiques, américaines, quoique à des titres divers : blancheur du teint, car trait de beauté pour les unes, ou atténuation des taches pigmentaires de sénescence révélatrices de l'âge pour les autres. En Asie comme en Europe et Amérique, la maîtrise de la pigmentation est donc un sujet sensible et l'objet d'une forte demande.

Trois enzymes clés sont impliquées dans la mélanogénèse : la tyrosinase et les tyrosine-related proteins (TRP-1 et TRP-2), toutes trois sont des glycoprotéines localisées dans la membrane des mélanosomes. Sur les trois, la tyrosinase est l'enzyme limitante en catalysant les deux premières

étapes de la formation du pigment : ortho-hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA puis oxydation de cette dernière en dopaquinone. TRP-1 et TRP-2 interviendraient en partie par une stabilisation de la tyrosine hydroxylase [PARK & GILCHREST, 1999].

5 D'autre part, la stimulation de la mélanogénèse passe par une augmentation des taux intracellulaires en AMPc, qui régulent à leur tour une activité protéine kinase PKC-b dont la capacité à phosphoryler la tyrosinase va être déterminante pour la synthèse mélanique [PARK & GILCHREST, 1999]. A l'appui de ce mécanisme on observera que 10 l'irradiation UV augmente très significativement la PKC-b sur mélanocytes en culture.

Enfin, le rôle joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du mélanocyte est sans doute aussi à prendre en compte.

15 Pour agir sur la pigmentation de la peau, il est donc possible d'envisager de dégrader la mélanine, de proposer des inhibiteurs de la mélanogénèse qui interagissent sur les diverses cibles décrites plus haut, voire d'inhiber la distribution de mélanine dans les couches de cellules épidermiques.

Cependant, la cible la plus couramment choisie est certainement la 20 tyrosine hydroxylase puisqu'elle constitue une étape limitante du processus.

Longtemps, la dépigmentation ou l'éclaircissement de la peau ont été traités par des produits très puissants tels que l'hydroquinone, les composés phénoliques soufrés ou non, l'acide ascorbique, mais non dénués d'effets irréversibles d'hypopigmentation et d'irritation. Tous ces 25 produits sont à utiliser dans un contexte efficacité / tolérance non adapté à la cosmétique.

En cosmétique, le problème a été abordé par l'utilisation des dérivés rétinoïdes, des AHA, de l'acide kojique, de l'arbutine. Les bons résultats

obtenus *in vitro* sur cultures cellulaires sont rarement reproduits en utilisation *in vivo*.

L'hydroquinone, l'arbutine et l'acide kojique ont été développés pour l'inhibition compétitive de la tyrosinase [Arbutine, MAEDA 1996] ou inhibition de l'activité catalytique par chélation de l'ion cuivre indispensable à son fonctionnement [THIOLY et al., 1996]. Mais leur utilisation est délicate et peut entraîner des effets secondaires.

Des produits cosmétiques innovants, efficaces *in vivo*, et non toxiques sont donc fortement souhaités.

Augmenter le taux d'AMPc intracellulaire est aussi l'objectif des actifs amincissants. En effet l'AMPc intracellulaire est indispensable pour activer la libération de glycérol via la lipase (LHS) adipocytaire : par ce biais, il se produit un déstockage de matériel lipidique cellulaire, et donc, une diminution du volume de la cellule.

Après la génération des actifs amincissants basés sur une activation directe de la lipolyse via l'inhibition de la phosphodiesterase (caféine par exemple), on a vu l'émergence de produits plus sophistiqués s'adressant soit à la stimulation des récepteurs membranaires et à leurs systèmes de transduction intracellulaire (protéine G), soit à leur inhibition (récepteurs alpha et neuropeptide γ). Toutes ces approches visent à augmenter le taux d'AMPc intracellulaire.

Or il peut exister une voie alternative originale et même opposée aux système favorisant l'augmentation du pool intracellulaire d'AMPc dans le but de stimuler la lipolyse.

Le rôle central joué par le calcium intracellulaire dans le métabolisme du pré-adipocyte et de l'adipocyte mature est un phénomène bien documenté et il est clair que le Ca^{++} intervient de plusieurs façons différentes dans l'installation de la masse graisseuse. Alors que celui-ci, par un flux entrant, inhibe la différentiation initiale des pré-adipocytes en diminuant le

stockage des triglycérides, il joue un rôle contraire dans la phase terminale de différentiation ainsi que dans l'adipocyte mature en favorisant la lipogénèse. Pour comprendre ce phénomène il faut savoir qu'il existe une liaison structurale et fonctionnelle entre les sites membranaires de l'entrée calcique et l'adénylate cyclase.

En bloquant l'entrée du calcium, on favorise la phase initiale de différentiation car on lève alors l'inhibition de post-mitose calcium-dépendante, et on défavorise la phase terminale de différentiation en bloquant la lipogénèse.

Il est bien connu en Pharmacologie qu'un flux entrant de calcium favorisé par la norepinéphrine (agoniste α -adrénergique) peut être bloqué par des antagonistes α_1 tels que la prazosine et dans une moindre mesure par des antagonistes β_1 -adrénergiques. On sait par ailleurs, qu'au sein d'une population adipocytaire, plus de 60 % des cellules expriment les récepteurs α_1 et β_1 -adrénergiques.

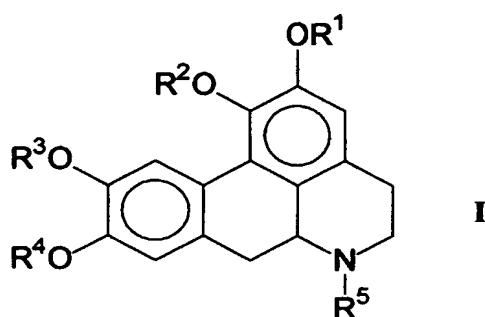
Ce blocage par des antagonistes adrénnergiques se traduit au niveau du pré-adipocyte et de l'adipocyte, par une diminution des marqueurs de différentiation que sont la glycerol-3-phosphate déshydrogénase (G-3-PDH) et le "*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*" (PPAR γ), ainsi que par la diminution du stockage des triglycérides.

Pour lutter efficacement contre les bourrelets et capitons, les consommatrices poussent l'industrie cosmétique au développement d'actifs de plus en plus performants.

Nous avons découvert de façon tout à fait surprenante que des molécules qui contiennent un noyau 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine dans leur structure possèdent à la fois un fort pouvoir d'inhibition de la mélanogénèse, un effet anti-oxydant, ainsi qu'une activité notable contre la lipogénèse.

L'invention faisant l'objet de cette demande réside dans le fait que nous avons découvert et démontré que les composés dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine de formule générale I réduisent la production de mélanine de façon efficace et non toxique, bloquent la lipogénèse, et présentent une activité anti-oxydante. Les nouveaux dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine objets de la présente demande présentent également un intérêt pour leur bonne biodisponibilité, solubilité, activité, stabilité, et profil toxicologique.

5 La présente invention concerne donc les composés de formule générale I, dérivés de la 1,2,9,10-tétrahydroxy-noraporphine :



10 15 dans laquelle les groupes R¹, R², R³, R⁴ et R⁵, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, ou sucre.

20 Les composés de formule générale I selon l'invention peuvent exister sous leur forme libre, ou sous la forme d'un sel avec un acide cosmétiquement acceptable. La présente invention comprend aussi bien les formes libres ou sel de ces composés.

25 La présente invention ne concerne ni la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, R¹ = H, R² = R³ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = CH₃), ni la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, R¹ = R² = R³ = CH₃, R⁴ = H, R⁵ = CH₃), ni la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-

noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$), substances déjà décrites.

Par le terme « acide cosmétiquement acceptable » on entend au sens de la présente invention tout acide non toxique, y compris les acides organiques et inorganiques. De tels acides incluent les acides acétique, *p*-amino benzoïque, ascorbique, aspartique, benzènesulfonique, benzoïque, bis-méthylènesalicylique, bromhydrique, chlorhydrique, cinnamique, citraconique, citrique, éthanedisulfonique, fumarique, gluconique, glutamique, glyconique, itaconique, lactique, maléique, malique, mandélique, méthanesulfonique, mucique, nitrique, oxalique, palmitique, pamoïque, pantothénique, phosphorique, propionique, salicylique, stéarique, succinique, sulfamique, sulfurique, tartarique et paratoluènesulfonique. Les acides chlorhydrique et acétique sont particulièrement préférés.

Par le terme « groupe alkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe alkyle de 1 à 20 atomes de carbone linéaire ou ramifié, substitué ou non (notamment par un alcool, un acide carboxylique, une amine), saturé ou insaturé. En particulier un groupe alkyle est le groupe méthyle.

Par le terme « groupe aryle », on entend au sens de la présente invention un ou plusieurs cycles aromatiques ayant chacun de 5 à 8 atomes de carbone, pouvant être accolés ou fusionnés, substitués ou non. En particulier, les groupes aryles peuvent être des groupes phényle, ou naphtyle et les substituants des atomes d'halogène, des groupes alkoxy tels que définis ci-dessus, des groupes alkyles tels que définis ci-dessus ou le groupe nitro.

Par le terme « groupe aralkyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe aryle tel que défini ci-dessus, lié par l'intermédiaire

d'un groupe alkyle tel que défini ci-dessus. En particulier un groupe aralkyle est le groupe benzyle.

Par le terme « groupe acyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-C=OR^6$ où R^6 peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, un groupe acyle est le groupe acétyle ($R^6 = -CH_3$).

Par le terme « groupe amine », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-NR^7R^8$ où R^7 et R^8 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

Par le terme « groupe sulfonyle », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-SO_2R^9$ où R^9 peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, alkoxy, amine, tels que définis ci-dessus. En particulier, des groupes sulfonyles sont les groupes mésyle ($R^9 = -CH_3$), triflyle ($R^9 = -CF_3$), ou tosyle ($R^9 = -Ph-CH_3$).

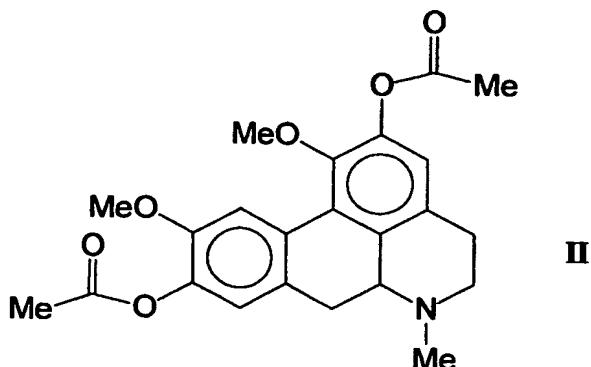
Par le terme « groupe alkoxy », on entend au sens de la présente invention tout groupe $-OR^{10}$ où R^{10} peut être un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, sucre, tels que définis ci-dessus.

Par le terme « groupe sucre » on entend au sens de la présente invention tout groupe hexose, oses et osides. En particulier, des groupes sucres sont les groupes glucose, arabinose, fructose, galactose, mannose, maltose, lactose, saccharose, cellobiose.

Les composés selon l'invention peuvent posséder un centre d'asymétrie et peuvent donc exister sous forme d'isomères optiques. La présente invention comprend aussi bien ces isomères soit séparément soit en tant que mélange.

Un composé particulièrement avantageux selon l'invention est la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule II = formule I où $R^1 = R^4 = -COCH_3$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^5 = CH_3$).

5



Pour obtenir les effets décrits dans ce brevet, les composés de formule générale I utilisables dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques, peuvent être obtenus à partir de toute source d'approvisionnement, en particulier par voie de synthèse chimique, enzymatique, par l'une des nombreuses méthodologies de la biotechnologie, par extraction végétale ou par tout autre moyen utilisable permettant leur obtention à des coûts raisonnables dans le produit fini pour pouvoir être utilisés industriellement.

Dans le cas d'une obtention d'origine végétale, il est évident que toute espèce végétale peut convenir à partir du moment où l'extrait, obtenu à partir d'une quelconque partie de l'organisme végétal, contient le ou les composés dérivant de la formule générale I. En particulier, une plante contenant des alcaloïdes de la famille de formule générale I, et en particulier la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = \text{CH}_3$), est le *glaucium flavum*.

Glaucium flavum, de la famille des papaveraceae, est une plante européenne de taille moyenne (0,5 mètres environ), à la croissance lente et à fleurs hermaphrodites jaunes. Elle fleurit de juin à août, et ses graines mûrissent d'août à septembre.

5 Les solvants d'extraction peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques et/ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés, les alcools (méthanol, éthanol, propanol, butanol), ou tout mélange de ces solvants.

10

Par ailleurs, il est possible de réaliser des extraits de *glaucium flavum* par d'autres procédés comme, par exemple, la macération, la simple décoction, la lixiviation, l'extraction sous reflux, l'extraction supercritique, l'extraction au moyen d'ultrasons ou de micro-ondes ou enfin au moyen de techniques à contre courant, sans que cette liste ne soit limitative.

15

Quant à la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine, la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine, bien que connues en tant que substances naturelles, elles n'ont jamais été décrites comme ingrédients actifs d'une quelconque

20

composition cosmétique ou dermopharmaceutique.

La présente invention concerne donc également les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques contenant un ou plusieurs des composés ci-dessus de formule générale I, comprenant la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), seuls ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable. Ces trois dernières molécules, à savoir la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine, la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine peuvent être obtenues soit par synthèse, soit par extraction végétale.

25

Les composés de formule générale I sont employés dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques conformes à l'invention à des

concentrations qui peuvent varier entre 0,0001 % (p/p) et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,001 % (p/p) et 20 % (p/p).

Dans les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques, il peut être avantageux d'associer un ou des composés dérivés de la formule générale I avec un extrait de plante, et en particulier un extrait de *glaucium flavum* tel que défini ci-dessus.

L'extrait de *glaucium flavum* peut être utilisé soit sous forme liquide, soit sous forme sèche obtenue par précipitation, atomisation, évaporation ou lyophilisation. La quantité d'extrait de *glaucium flavum* à incorporer dans les préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques est comprise entre 0,01 et 100 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 et 10 % en poids de la composition totale finale.

L'incorporation des extraits de *glaucium flavum* de quelque provenance que ce soit, dans les compositions cosmétiques est réalisée par tout type de procédé classiquement utilisé en cosmétologie et en dermopharmacie.

Les compositions sont par exemple des lotions, des laits ou des crèmes émollientes, des laits ou des crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, des crèmes, des lotions ou des laits démaquillants, des bases de fond de teint, des lotions, des laits ou des crèmes solaires, des lotions, des laits ou des crèmes de bronzage artificiel, des crèmes ou des mousse de rasage, des lotions après-rasage, des shampoings, des rouges à lèvres, des mascaras ou des vernis à ongles.

Ces compositions peuvent également se présenter sous la forme de bâtons pour les lèvres destinés soit à les colorer, soit à éviter les gerçures, ou de produits de maquillage pour les yeux ou des fards et fonds de teint pour le visage.

Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous la forme d'émulsions de type eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, la phase grasse est essentiellement constituée d'un mélange de corps gras d'extraction ou

de synthèse, avec au moins une huile, et éventuellement un autre corps gras. La phase grasse des émulsions peut constituer de 5 à 60 % du poids total de l'émulsion.

La phase aqueuse desdites émulsions constitue de préférence de 30 à 85 % du poids total de l'émulsion. La proportion de l'agent émulsionnant peut être comprise entre 1 et 20 %, et de préférence entre 2 et 12 % du poids total de l'émulsion. Lorsque les compositions selon l'invention se présentent sous forme de lotions huileuses, oléoalcooliques ou hydroalcooliques, elles peuvent constituer, par exemple, des lotions antisolaires contenant un filtre absorbant les rayons UV, des lotions adoucissantes pour la peau ; les lotions huileuses peuvent en outre constituer des huiles moussantes contenant un tensioactif oléosoluble, des huiles pour le bain, etc.

Parmi les principaux adjuvants pouvant être présents dans les compositions selon l'invention, on peut citer les solvants organiques ou hydroglycoliques, y compris le MP-diol et les polyglycéries, les corps gras d'extraction ou de synthèse, les épaississants ioniques ou non ioniques, les adoucissants, opacifiants, stabilisants, émollients, les silicones, α - ou β -hydroxyacides, les agents anti-mousse, les agents hydratants, les vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, les polymères gélifiants et viscosants, les tensioactifs et émulsifiants, les autres principes actifs hydro- ou liposolubles, les extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, les antioxydants.

Les mono-ou poly-alcools plus particulièrement préférés sont choisis parmi l'éthanol, l'isopropanol, le propylène-glycol, le glycérol et le sorbitol.

A titre de corps gras, parmi les huiles minérales, on peut citer l'huile de vaseline ; parmi les huiles animales, les huiles de baleine, de requin, de phoque, de menhaden, de foie de flétan, de morue, de thon, de tortue, de pied de bœuf, de pied de cheval, de pied de mouton, de vison, de loutre,

de marmotte, etc. ; parmi les huiles végétales, les huiles d'amande, de germes de blé, de jojoba, de sésame, de tournesol, de palme, de noix, de karité, de shoréa, de macadamia, de pépins de cassis et similaires.

5 Parmi les esters d'acides gras, on peut utiliser des esters d'acide en C₁₂ à C₂₂ saturés ou insaturés et d'alcools inférieurs comme l'isopropanol ou le glycérol ou d'alcools gras en C₈ à C₂₂, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés ou encore d'alcanediols-1,2 en C₁₀-C₂₂.

10 On peut également citer comme corps gras, la vaseline, la paraffine, la lanoline, la lanoline hydrogénée, le suif, la lanoline acétylée, les huiles de silicone.

15 Parmi les cires, on peut citer la cire de Sipol, la cire de lanoline, la cire d'abeille, la cire de Candelila, la cire monocristalline, la cire de Carnauba, le spermaceti, le beurre de cacao, le beurre de karité, les cires de silicone, les huiles hydrogénées concrètes à 25°C, les sucroglycérides, les oléates, myristates, linoléates et stéarates de calcium, magnésium et aluminium.

20 Parmi les alcools gras, on peut citer les alcools laurique, cétylique, myristique, stéarique, palmitique, oléique, et les alcools de GUERBET comme le 2-décyltétradécanol ou le 2-hexyldécanol. A titre d'émulsionnents, parmi les alcools gras polyoxyéthylénés, on peut citer les alcools laurique, cétylique, stéarylque et oléique comportant de 2 à 20 moles d'oxyde d'éthylène et parmi les alcoyléthers de glycérol, les alcools en C₁₂-C₁₈ comportant de 2 à 10 moles de glycérol. Il peut être aussi utile d'utiliser des épaississants tels que les dérivés de cellulose, les dérivés de d'acide polyacrylique, les gommes de guar ou de caroube ou la gomme de xanthane.

25 Les compositions selon l'invention peuvent inclure des autre ingrédients variés et additionnels, conventionnels ou non. Bien sûr la décision d'inclure un ingrédient et le choix d'un actif spécifique et des ingrédients additionnels dépend de l'application spécifique et de la formulation du

5 produit. La ligne de démarcation entre un ingrédient "actif" et un ingrédient "additionnel" est donc artificielle et dépend de l'application spécifique et du type de produit. Une substance qui est un ingrédient "actif" dans une application ou un produit peut être un ingrédient "additionnel" ou "fonctionnel" dans une autre, et vice versa.

10 Les compositions selon la présente invention peuvent donc inclure un ou plusieurs ingrédients actifs, qui apporteront un certain avantage à l'objet de l'application de la composition, par exemple la peau ou les cheveux. Ces ingrédients actifs peuvent inclure une ou plusieurs substances comme des agents de nettoyage, agents de soin capillaire, agent de soin pour la peau, agent de coiffage, agent antipelliculaire, agent de repousse de cheveux, parfums, écrans solaires, pigments, hydratants, agents filmogènes, colorants capillaires, maquillages, détergents, agents épaississants, émulsifiants, agents antiseptiques, actifs déodorants et surfactants, propulseurs.

15

20 Le choix de l'actif ou des actifs dépend de la nature du produit cosmétique ou de soin à formuler. Par exemple, les filtres solaires peuvent être utilisés dans des lotions anti-solaires, dans des shampoings, dans des lotions de soin capillaire, et ainsi de suite. Pour chaque type d'actif, un ou plusieurs ingrédients peuvent être présents. De même, plus d'un type d'actif peut être présent dans une composition.

25 Le CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, Ninth Edition (2002) liste beaucoup des ingrédients cosmétiques habituellement utilisés dans l'industrie cosmétique, qui conviennent pour être utilisés dans les compositions selon la présente invention. Des exemples de classes d'ingrédients incluent : les abrasifs, les absorbants, les huiles essentielles, les astringents, les agents anti-agglomérants, les agents anti-mousses, les agents anti-microbiens, les antioxidants, les liants, les additifs biologiques, les tampons, les agents de volume, les agents chelatants, les additifs chimiques, les colorants, les astringents cosmétiques, les biocides

30

cosmétiques, les dénaturants, les astringents de médicaments, les analgésiques externes, les agents filmogènes, les agents opacifiants, les ajusteurs de pH, les propellants, les agents de réduction, les séquestrants, les agents de soin de la peau (par exemple les humectants), les agents de traitement de la peau, les épaississants, mais aussi les actifs pris parmi le groupe consistants des actifs de desquamation, les actifs anti-acné, la vitamine C et ses dérivés, les vitamines B1 à B12 leurs dérivés, la vitamine E et ses dérivés, la vitamine H, la vitamine K, la vitamine A et les retinoïdes, les peptides, les hydroxy acides, les anti-oxidants, les piègeurs de radicaux, les chélatants, les actifs anti-inflammatoires, les actifs bronzants, les actifs éclaircissants de la peau, actifs anti-cellulite, les actifs anti-microbiens, les actifs anti-rides, les actifs stimulant la lipolyse, les actifs stimulant la lipogénèse, les agents anti-stress, les inhibiteurs de la protéolyse, en particulier les inhibiteurs de la MMP, les enzymes, les ceramides et leurs analogues, les anti-irritants et les actifs adoucissant la peau, les actifs anti-pollution, les actifs cicatrisants, les hydratants, les émollients, les actifs de protection anti-solaire, les écrans solaires et filtres UV, les actifs raffermissants, les liposomes.

En particulier, les ingrédients de soin capillaires qui peuvent être combinés dans les compositions selon la présente invention peuvent être trouvés sur www.sederma.fr, ou dans les paragraphes qui suivent.

Les compositions selon la présente invention peuvent également contenir une quantité suffisante d'actifs anti-acné. Des exemples d'actifs anti-acné incluent la composition appelée ac.net® (commercialisé par SEDERMA, France) et ses composants individuels (acide nordihydroguaiarétique, acide oléanolique), et aussi le résorcinol, le soufre, l'acide salicylique, le peroxyde de benzoyle, l'érythromycine, le zinc, etc. D'autres exemples d'actifs anti-acné sont décrits en détails dans le brevet U.S. Pat. No. 5 607 980, délivré à McAtee et al., le 4 mars 1997.

Les compositions selon la présente invention peuvent également contenir une quantité suffisante d'un ou plusieurs actifs anti-rides. Des exemples d'actifs anti-rides convenant à l'utilisation dans les compositions selon la présente invention incluent les alpha-hydroxy acides comme l'acide lactique et l'acide glycolique ou les béta-hydroxy acides comme l'acide salicylique et ses dérivés, les vitamines, en particulier la vitamine B3 et tous les rétinoïdes. Les isoflavones et les phytostérols conviennent aussi particulièrement.

Des peptides, et notamment des di-, tri-, tetra-, et pentapeptides et leurs dérivés peuvent être inclus dans les compositions selon la présente invention en quantité suffisante. Les peptides peuvent être naturels ou synthétiques. Les dipeptides peuvent être, sans être limités à cette liste, Tyr-Arg, Val-Trp, Asn-Phe, Asp-Phe, beta-Ala-His (Carnosine), N-palmitoyl-beta-Ala-His, Tyr-Arg-hexadecylester, et leurs dérivés. Les tripeptides incluent Gly-His-Lys, Arg-Lys-Arg, His-Gly-Gly, Lys-Phe-Lys, Lys-Phe-Lys et leurs analogues de substitution conservative, Gly-His-Lys, Gly-Lys-His, Arg-Lys-Arg-NH₂, et leurs dérivés. Les tetrapeptides incluent Gly-Gln-Pro-Arg (Rigin), Thr-Lys-Pro-Arg (Tuftsin) Lys-Asn-Pro-Tyr, Lys-Asn-Gly-Tyr, Lys-Asn-(D-Pro)-Tyr, Lys-Asn-Pro-Phe, (D-Lys)-Asn-Pro-Tyr, Lys-Gln-Pro-Tyr, Gly-Asn-Pro-(D-Arg), Gly-Asn-Pro-Tyr, (D-Lys)-Asn-Gly-Tyr, (D-Lys)-Gln-Pro-Tyr and (D-Lys)-Asn-Pro-Phe et leurs dérivés et analogues par substitution conservative. Les pentapeptides et hexapeptides peuvent être, sans être limités à cette liste, Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, Tyr-Gly-Gly-Phe-X avec X = Met or Leu ou des mélanges, Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly et leurs dérivés. Ces peptides seront utilisés sous leurs formes libres ou N-acylées. En particulier, un dipeptide préféré est le N-Ac-Tyr-Arg-hexadecylester (CALMOSENSINE® de SEDERMA, France). Un tripeptide préféré est le N-palmitoyl-Gly-His-Lys (BIOPEPTIDE CL de SEDERMA, France), le Peptide CK (Arg-Lys-Arg) et la Lipospondine (N-elaidoyl-Lys-Phe-Lys) et ses analogues de substitution conservative, le

5

10

15

20

25

30

Peptide CK+ (N-Ac-Arg-Lys-Arg-NH₂). Un tetrapeptide préféré est le N-palmitoyl-Gly-Gln-Pro-Arg et un pentapeptide préféré est le N-Pal-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser, disponible sous le nom MATRIXYL® de SEDERMA, France.

Les compositions selon la présente invention peuvent inclure des anti-oxydants et/ou des piégeurs de radicaux pour protéger la peau des dommages causés par une exposition aux UV. Des anti-oxydants/piégeurs de radicaux comme l'acide ascorbique (vitamine C) et ses sels, les esters ascorbiques des acides gras, les dérivés de l'acide ascorbique (par exemple magnesium ascorbyl phosphate, sodium ascorbyl phosphate, ascorbyl sorbate), le tocopherol (vitamine E), le sorbate de tocopherol, l'acétate de tocopherol, les autres esters du tocopherol, les acides benzoïques hydroxydutylés et leurs sels, 6-hydroxy acide (disponible sous le nom TROLOX®), l'acide gallique et ses alkyls esters, et notamment le propyl gallate, l'acide urique et ses sels et ses alkyl esters, l'acide sorbique et ses sels, l'acide lipoïque, les amines (par exemple la N, N-diéthylhydroxylamine, l'aminoguanidine), les composés sulfhydryles (par exemple glutathion), l'acide dihydroxy fumarique et ses sels, la lysine pidolate, l'arginine pidolate, l'acide nordihydroguaiaretique, les bioflavonoides, le curcumin, la lysine, la methionine, la proline, la superoxyde dismutase, les Extremozymes comme celle proposée sous le nom VENUCEANE® (commercialisée par SEDERMA, France), la silymarine, les extraits de thé, les extraits de peau/grains de raisin, la mélanine, et les extraits de romarin peuvent être utilisés.

Les flavonoïdes convenant à la présente invention sont les flavanones choisies parmi les flavanones non substituées, les flavanones mono-substituées, et leurs mélanges ; les chalcones sélectionnées parmi les chalcones non-substituées, les chalcones mono-substituées, les chalcones di-substituées, les chalcones tri-substituées, et leurs mélanges ; les flavones choisies parmi les flavones non-substituées, les flavones mono-substituées, les flavones di-substituées, et leurs mélanges ; une ou

plusieurs isoflavones ; les coumarines choisies parmi les coumarines non-substituées, les coumarines mono-substituées, les coumarines di-substituées, et leurs mélanges ; les chromones choisies parmi les chromones non-substituées, les chromones mono-substituées, les chromones di-substituées, et leurs mélanges ; un ou plusieurs dicoumarols ; une ou plusieurs chromanones ; un ou plusieurs chromanol ; leurs isomères (par exemple les isomères cis/trans) ; et leurs mélanges.

D'autres exemples de flavonoïdes peuvent être trouvés dans la demande PCT No. WO 00/62743 déposée par Larry R. Robinson *et al.* le 19 avril, 2000, publiée le 26 Octobre, 2000. Ils peuvent être obtenus comme extraits de sources naturelles (plantes, algues), comme produits d'hémisynthèse ou de synthèse. Des mélanges des composés flavonoïdes ci-dessus peuvent aussi être utilisés.

Les compositions selon la présente invention peuvent contenir un agent éclaircissant de la peau. Les agents éclaircissants de la peau incluent l'acide kojique, l'arbutine, l'acide ascorbique et ses dérivés (notamment magnesium ascorbyl phosphate ou sodium ascorbyl phosphate), et les extraits (notamment extrait de citrus unshiu, les extraits de busserole et mitracarpus, respectivement disponibles comme MELASLOW®, LUMISKIN® et ETIOLINE® de SEDERMA, France).

Les agents anti-inflammatoires peuvent être incorporés dans des compositions selon la présente invention, comme des extraits naturels de plantes, fungi, algues. Par exemple, l'acide ursolique, l'acide nordihydroguaiaretique, l'extrait de kava-kava, l'extrait de bacopa monnieri (BACOCALMINE® de SEDERMA, France), la cire de candelilla, le bisabolol, l'aloë vera, les stérols de plantes, la camomille, l'extrait de trèfle rouge (commeccrialisé sous le nom STEROCARE® de SEDERMA, France), et les extraits de sea whip, peuvent être utilisés. D'autres agents anti-inflammatoires utiles incluent les composés de la famille de la réglisse (du

genre/espèce *Glycyrrhiza glabra*), incluant l'acide glycyrrhétique, l'acide glycyrrhizique, et leurs dérivés (notamment leurs sels et esters).

Lorsque les compositions selon l'invention sont des dispersions, il peut s'agir de dispersions de lécithine dans l'eau en présence de tensioactif ou encore de dispersions aqueuses de sphérolites lipidiques, constituées de couches moléculaires organisées enfermant une phase aqueuse encapsulée. On peut citer, à cet effet, comme composés lipidiques, les alcools et diols à longue chaîne, les stérols tels que le cholestérol, les phospholipides, les cholestéryl sulfate et phosphate, les amines à longue chaîne et leurs dérivés d'ammonium quaternaire, les dihydroxyalkylamines, les amines grasses polyoxyéthylénées, les esters d'aminoalcools à longue chaîne, leurs sels et dérivés d'ammonium quaternaire, les esters phosphoriques d'alcools gras tels que le dicétylphosphate acide ou son sel de sodium, les alkylsulfates tels que le cétylsulfate de sodium, les acides gras sous forme de sels ou encore les lipides du type de ceux décrits dans les brevets français n° 2 315 991, 1 477 048 et 2 091 516 ou dans les demandes de brevet international WO 83/01 571 et WO 92/08 685.

On peut par exemple utiliser comme autres lipides, des lipides comportant une chaîne lipophile longue contenant 12 à 30 atomes de carbone, saturée ou insaturée, ramifiée ou linéaire, par exemple une chaîne oléique, lanolique, tétradécylque, hexadécylque, isostéarylque, laurique ou alcoylphénylique. Le groupement hydrophile de ces lipides peut être un groupement ionique ou non-ionique. A titre de groupements non-ioniques, on peut citer des groupements dérivés de polyéthylèneglycol. On peut aussi utiliser avantageusement comme lipides formant la phase lamellaire, des éthers de polyglycérol tel que ceux décrits dans les brevets français n° 1 477 048, 2 091 516, 2 465 780 et 2 482 128.

A titre de groupement ionique, on peut avantageusement utiliser un groupement dérivé d'un composé amphotère, anionique ou cationique.

5

D'autres lipides décrits dans la demande de brevet international WO 83/01 571 comme pouvant être utilisés pour la formation de vésicules sont les glycolipides comme le lactosylcéramide, le galactocérébroside, les gangliosides et le trihexosylcéramide, ainsi que les phospholipides tels que le phosphatidylglycérol et le phosphatidylinositol.

10

Les substances actives peuvent être des substances ayant un intérêt pharmaceutique, alimentaire ou ayant une activité cosmétique. Lorsqu'elles sont hydrosolubles, elles peuvent être dissoutes de façon homogène ou elles sont dans la phase aqueuse encapsulée à l'intérieur des vésicules. Les substances hydrosolubles ayant une activité cosmétique et/ou pharmaceutique peuvent être des produits destinés aux soins ou aux traitements de la peau et du cheveu tels que par exemple des humectants comme la glycérine, le sorbitol, le pentaérythritol, l'acide pyrrolidone carboxylique et ses sels ; des agents de brunissage artificiel tels que la dihydroxyacétone, l'érythrulose, le glycéraldéhyde, les γ -dialdéhydes tels que l'aldéhyde tartique, ces composés étant éventuellement associés à des colorants ; des filtres solaires hydrosolubles ; des antiperspirants, des déodorants, des astringents, des produits rafraîchissants, toniques, cicatrisants, kératolytiques, dépilatoires, des eaux parfumées ; des extraits de tissus végétaux, tels que les polysaccharides ; des colorants hydrosolubles ; des agents antipelliculaires ; des agents antiséborrhéiques, des oxydants tels que des agents de décoloration comme l'eau oxygénée ; des réducteurs tels que l'acide thioglycolique et ses sels.

20

25

On peut citer également les vitamines, les hormones, les enzymes, telles que la superoxyde dismutase, les vaccins, les anti-inflammatoires tels que l'hydrocortisone, les antibiotiques, les bactéricides, les agents cytotoxiques ou anti-tumoraux.

30

Lorsque les substances actives sont liposolubles, elles peuvent se trouver incorporées dans les feuillets des vésicules. Elles peuvent être choisies

5

dans le groupe formé par les filtres solaires liposolubles, les substances destinées à améliorer l'état des peaux sèches ou séniles, les tocophérols, les vitamines E, F ou A et leurs esters, l'acide rétinoïque, les antioxydants, les acides gras essentiels, l'acide glycyrrhétinique, les kératolytiques et les caroténoïdes.

10

Les composés de formule générale I, ainsi que les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques les contenant seuls ou en association, objets de la présente demande peuvent être utilisés dans les compositions cosmétiques conformes à l'invention soit en ajout individuel, soit en tant que pré-mélange dans un excipient convenable, et utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre. Ils peuvent individuellement ou ensemble être véhiculés par des vecteurs cosmétiques tels que les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, les macro-, micro- ou nanoparticules ou microéponges. Ils peuvent également être adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

15

20

25

Les composés de formule générale I, ainsi que les compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques les contenant seuls ou en association peuvent être utilisés dans une forme quelconque, ou sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, pour le traitement des textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit destinés à être en contact avec la peau tel que les collants, sous-vêtements, mouchoirs, lingettes, pour exercer leur effet cosmétique via ce contact textile/peau et permettre une délivrance topique continue.

30

La présente invention concerne également l'utilisation d'un ou plusieurs de ces composés de formule générale I, comprenant la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 =$

H, $R^5 = CH_3$), la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), et l'utilisation des compositions cosmétiques et 5 dermopharmaceutiques contenant un ou plusieurs de ces composés, seuls ou en association avec un extrait de plante, notamment le *glaucium flavum*, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches 10 cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillissement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un 15 amincissement, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, du traitement de la cellulite, du raffermissement cutané, d'un amincissement de certaines parties du visage, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

Ces composés de formule générale I, ainsi que les compositions 20 cosmétiques et dermopharmaceutiques les contenant seuls ou en association peuvent également être utilisées pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'exposition aux UV naturels ou artificiels, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillissement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un 25 traitement amincissant, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, le traitement de la cellulite et le raffermissement cutané, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

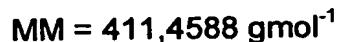
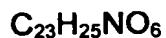
En outre, les substances et compositions objets du présent brevet peuvent 30 être utilisées pour fabriquer des tissus, textiles et vêtements à effet

cosmétique, notamment pour éclaircir la peau ou les cheveux, ou agir contre les effets du temps, ou pour amincir, réduire la peau d'orange.

5 A titre d'illustration, suivent des exemples, non limitatifs, de la mise en oeuvre de la présente invention.

Exemple n°1 : Synthèse de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé III)

10 A une solution de 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (1,01 g ; 3,09 mmoles) dans 20 ml de dichlorométhane (DCM) sont successivement additionnés, à température ambiante, 3,09 équivalents d'anhydride acétique (Ac_2O) (900 μl , 9,52 mmoles), puis 1,99 équivalents de diisopropyléthylamine (DIEA) (1,05 ml, 6,13 mmoles). Après une nuit 15 d'agitation à température ambiante à l'abri de la lumière, de l'éther de pétrole (50 ml) et de l'eau (50 ml) sont ajoutés. Après extraction, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre (5 g), filtrée sur fritté et évaporée. 1,15 g (2,795 mmoles ; 90,5 %) de 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine sont isolés sous la forme d'un solide jaune inodore après une nuit de séchage au dessiccateur.



Point de Fusion : 80-81°C

CHN : Calculé : 67,14 % C ; 6,12 % H ; 3,40 % N

Trouvé : 67,26 % C ; 6,07 % H ; 3,38 % N

25 Infra Rouge : 2955 ; 2895 ; 2835 ; 2789 ; 1766 ; 1695 ; 1515 ; 1462 ; 1421 ; 1368 ; 1316 ; 1199 ; 1079 ; 1000 ; 906 cm^{-1} .

Spectrométrie de masse : (m/z) = 412,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Exemple n°2 : Crème de jour

g/100 g

30 Volpo S20

2,4

	Volpo S2	2,6
	Prostéaryl 15	8,0
	Cire d'abeille	0,5
	Stéaroxy diméthicone	3,0
5	Propylène glycol	3,0
	Carbomer	0,25
	Triéthanolamine	0,25
	2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine	$2,5 \cdot 10^{-3}$
10	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

Cette émulsion est utilisée pour éclaircir et hydrater la peau du visage.

	Exemple n°3 : <u>Gel amincissant</u>	<u>g/100 g</u>
	Carbopol® 1342	0,3
	Propylène glycol	2,0
15	Glycérine	1,0
	Vaseline blanche	1,5
	Cylomethicone	6,0
	Alcool cétylique	0,5
	Lubrajel® MS	10,0
20	Triéthanolamine	0,3
	2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine	0,01
	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

	Exemple n°4 : <u>Crème de massage amincissante</u>	<u>g/100 g</u>
25	Ultrez 10	0,20
	Butylène glycol	5,0
	Acide stéarique	1,50
	Crodamol GTCC	2,00
	Petrolatum oil	2,00
30	Crodacol C90	0,50

Crodafos CES	1,50
Extrait de <i>glaucium flavum</i>	3,00
1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine	0,02
eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g

5

Exemple N° 5 : Inhibition de la synthèse de mélanine (in vitro)

10

L'efficacité des produits sur la mélanisation, a été testée en culture de mélanocytes humains normaux (MHN). Ce milieu de culture est classiquement utilisé pour tester les variations de taux de mélanine. Les cellules sont incubées en présence du produit à tester pendant 7 jours, les cellules témoins sont incubées en milieu de culture seul.

15

Après 7 jours, la mélanine totale (phaéomélanine et eumélanine) présente dans les cellules est obtenue après lyse des cellules et solubilisation par la soude, le dosage est colorimétrique [adaptation de la méthode de MAEDA K., FUKUDA M., 1991].

20

Les taux de mélanine produits en présence du produit à tester à différentes concentrations sont comparés à ceux obtenus dans les cellules témoins. Les données sont normalisées par la teneur en protéine de l'échantillon.

25

La figure unique montre la variation de synthèse de la mélanine sous l'effet d'un contact de 7 jours avec l'acide kojique (témoin positif) d'une part, et la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) faisant l'objet du présent brevet d'autre part. L'inhibition de synthèse observée en 7 jours de contact pour ces produits est dépendante de la concentration testée. Cette inhibition varie de - 28 % à - 51 %. Nous montrons ainsi que ce composé a une activité d'inhibition de la mélanogénèse tout à fait intéressante.

Exemple 6 : Inhibition de la lipogénèse (in vitro)

30

Le test suivant est basé sur le fait que des fibroblastes 3T3 L1, en culture, ont la particularité de se différencier sous l'action d'un cocktail de

substances (messagers hormonaux), en pré-adipocytes puis en adipocytes chargés de lipides.

La culture se déroule en trois étapes : multiplication cellulaire jusqu'à confluence, ajout du cocktail de différenciation (étape au cours de laquelle on obtient les pré-adipocytes initiaux (72 heures)), puis différenciation active avec stimulation de la lipogénèse (environ 72 heures) à la fin de laquelle le stockage apparent en gouttelettes lipidiques est alors nettement visible au microscope.

L'enzyme G-3-PDH (Glycérol-3-Phosphate déshydrogénase), indispensable à la synthèse de triglycérides est exprimée très fortement pendant cette étape active de stockage lipidique.

Le produit à tester est ajouté à la deuxième étape.

A l'issue de la période d'incubation on compare l'activité G-3-PDH entre les pré-adipocytes témoins et ceux incubés en présence du produit testé.

Dans ces conditions, un produit qui inhibe la lipogénèse provoque une baisse de l'activité G-3-PDH.

Protocole suivi

Après la différenciation provoquée, on ajoute à la culture des pré-adipocytes la solution à tester, ici une solution de 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II). Deux cultures témoins, l'une en témoin négatif et l'autre en témoin positif sont menées en parallèle.

En fin d'incubation, les cellules sont prélevées et lysées et le test est effectué sur le contenu intracellulaire.

L'activité G-3-PDH est mesurée par disparition du NADH ($\lambda = 340$ nm).

Inhibition de l'activité G-3-PDH :

Le tableau suivant montre les moyennes des mesures (inhibition - en % du témoin - de l'activité G-3-PDH en culture de pré-adipocytes traitée par la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine, composé II)

réalisées sur 3 essais indépendants les uns des autres. Les valeurs de l'activité enzymatique sont normalisées au nombre de cellules.

	<u>ACTIVITE G-3-PDH / 10⁶ cellules</u>
5	II - 0,03 mmol/l - 49 %
	II - 0,06 mmol/l - 67 %
	II - 0,09 mmol/l - 76 %

10 Ces résultats démontrent clairement l'effet de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé **II**) sur l'activité G-3-PDH, puisqu'une inhibition de la G-3-PDH de 76 % environ est obtenue en présence de seulement 0,09 mmol/l du composé **II**. De plus, cet effet est incontestablement concentration-dépendant.

15 L'inhibition très importante de la G-3-PDH démontre le pouvoir inhibiteur de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé **II**) sur la lipogénèse dans les préadipocytes.

20 Morphologie des préadipocytes :
La morphologie des cellules au microscope montre une population adipocytaire avec peu d'inclusions lipidiques par rapport aux cellules témoins.

Exemple 7 : Inhibition de la peroxydation (in vitro)

25 Afin de rechercher une activité anti-oxydante, nous avons évalué l'effet de la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé **II**) sur l'inhibition de la peroxydation induite sur des liposomes par des UVA ou le couple H₂O₂ / FeCl₂.

30 UVA :
Les liposomes, une fois fabriqués, reçoivent les produits à tester en solution, puis sont mis sous la lampe UVA et sont irradiés à 10 J/cm². Les liposomes sont ensuite mis à incuber à 45°C. Après 24 heures, la

peroxydation lipidique est dosée en estimant le taux de marqueur diènes conjugués. L'effet du produit est comparé au contrôle négatif.

Inhibition peroxy. UVA

5	II - 0,03 mmol/l	- 93 %
	II - 0,06 mmol/l	- 87 %
	II - 0,09 mmol/l	- 89 %
	II - 0,15 mmol/l	≈ - 100 %
	II - 0,30 mmol/l	≈ - 100 %

10

Aux concentrations testées, la 2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (composé II) inhibe presque totalement la peroxydation lipidique UVA induite.

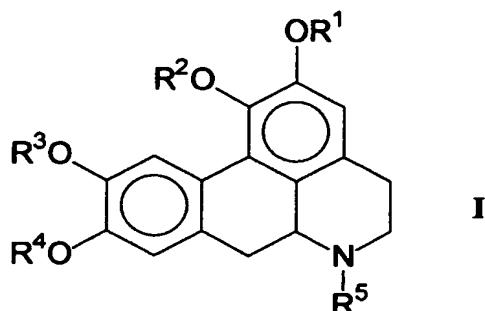
$H_2O_2 / FeCl_2$:

15

Une forte inhibition (- 60 % à 0,06 mmol/l) est également obtenue dans un protocole similaire quand on ajoute le couple $H_2O_2 / FeCl_2$ (réaction de FENTON) à la solution de liposomes.

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule I :



10

dans laquelle :

les groupes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 et R^5 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, aryle, aralkyle, acyle, sulfonyle, ou sucre,

15

et leur sel avec un acide cosmétiquement acceptable, sous forme de leur isomère optiquement pur ou d'un mélange d'isomères,

à l'exception de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$),

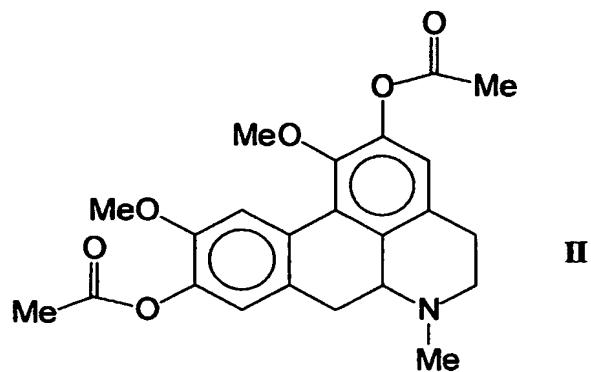
20

à l'exception aussi de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) et de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$).

25

2. Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est représenté par la formule II (formule II = formule I où $R^1 = R^4 = -COCH_3$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^5 = CH_3$) suivante (2,9-diacétyloxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine) :

5



10

15

20

25

3. Composés selon les revendications 1 ou 2 caractérisés en ce qu'ils sont obtenus à partir de toute source d'approvisionnement, en particulier par voie de synthèse chimique, ou par extraction végétale.
4. Composés selon la revendication 3 caractérisés en ce qu'ils sont obtenus par extraction végétale à partir de *glaucium flavum*.
5. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, seuls ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable.
6. Compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques comprenant la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$) ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$) seules ou en association, et un excipient cosmétiquement acceptable, ces trois molécules pouvant être obtenues soit par synthèse, soit par extraction végétale.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon les revendications 5 ou 6, caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ou la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou

la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), sont utilisés à des concentrations variant entre 0,0001 % (p/p) et 50 % (p/p), préférentiellement entre 0,001 % (p/p) et 20 % (p/p).

8. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon l'une quelconque des revendications 5 à 7 caractérisées en ce que les composés selon les revendications 1 à 4, ou la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), sont utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, de pâte ou de poudre, individuellement ou en pré-mélange ou sont véhiculés individuellement ou en pré-mélange par des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, des macro-, micro- ou nanoparticules, ou les microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
9. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon les revendications 5 à 8 caractérisées en ce que les composants sont utilisés individuellement ou en pré-mélange dans toute forme galénique à savoir lotions, laits ou crèmes émollients, laits ou crèmes pour les soins de la peau ou des cheveux, crèmes, lotions ou laits démaquillants, bases de fond de teint, lotions, laits ou crèmes anti-solaires, lotions, laits ou crèmes de bronzage artificiel, crèmes ou mousses de rasage, lotions après-rasage, shampoings, rouges à lèvres, mascaras ou vernis à ongles.
10. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques selon les revendications 5 à 9 caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins

un, préférentiellement plusieurs autres ingrédients habituellement utilisés en cosmétique dans un mélange cosmétiquement acceptable choisis parmi les catégories suivantes : solvants organiques ou hydroglycoliques, corps gras d'extraction ou de synthèse, épaississants ioniques ou non ioniques, adoucissants, opacifiants, 5 stabilisants, émollients, silicones, α -hydroxyacides, agents antimousse, agents hydratants, vitamines, parfums, conservateurs, séquestrants, colorants, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, autres principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, 10 antioxydants.

11. Compositions selon la revendication 10 caractérisées en ce qu'elles contiennent un extrait de *glaucium flavum*.
12. Compositions selon la revendication 11 caractérisées en ce que la 15 quantité de l'extrait de *glaucium flavum* incorporée dans les préparations cosmétiques ou dermopharmaceutiques est comprise entre 0,01 et 100 % (p/p), préférentiellement entre 0,1 et 10 % en poids de la composition totale finale.
13. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des 20 revendications 1 à 4, ou de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des 25 compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'une diminution de la pigmentation, en particulier pour l'éclaircissement du teint, l'atténuation des taches cutanées de sénescence, l'homogénéisation de la coloration de la peau, l'éclaircissement de 30

toute pigmentation associée à la mélanine, y compris celle des cheveux.

14. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillissement, antiradicalaire, antioxydant.

15. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, comme ou pour la fabrication de compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques dans l'objectif d'un amincissement, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, du traitement de la cellulite, du raffermissement cutané, d'un amincissement de certaines parties du visage, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

16. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H$, $R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3$, $R^4 = H$, $R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-

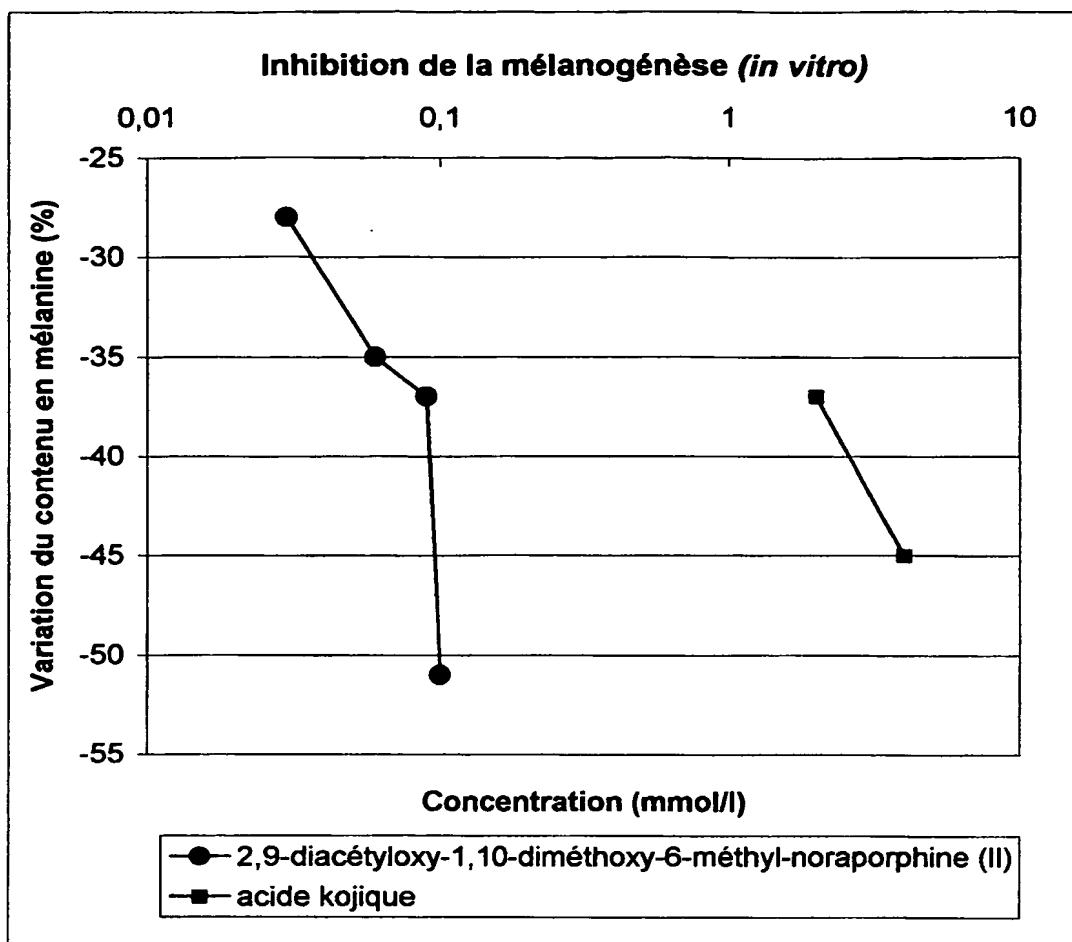
5 méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12 sous une forme liée ou incorporée ou absorbée ou adsorbée à de macro-, micro- et nanoparticules, de macro-, micro- et nanocapsules, dans les textiles, fibres synthétiques ou naturelles, laines et tous matériaux susceptibles d'être utilisés pour réaliser des vêtements et sous-vêtements de jour ou de nuit, directement au contact de la peau ou des cheveux pour en permettre une délivrance topique continue.

10 17. Utilisation d'un ou plusieurs des composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ou de la 2,9-dihydroxy-1,10-diméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = H, R^2 = R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,10-triméthoxy-9-hydroxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = CH_3, R^4 = H, R^5 = CH_3$), ou de la 1,2,9,10-tétraméthoxy-6-méthyl-noraporphine (formule I, $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = CH_3$), ou des compositions définies à l'une quelconque des revendications précédentes 5 à 12, pour la préparation de médicaments destinés aux soins de la peau, particulièrement à son blanchissement et à sa moindre coloration lors d'expositions aux UV naturels ou artificiels, ou dans l'objectif d'un traitement anti-âge, anti-vieillissement, antiradicalaire, antioxydant, ou encore dans l'objectif d'un traitement amincissant, d'une réduction de la peau d'orange et/ou de la surcharge pondérale des hanches et des cuisses, le traitement de la cellulite et le raffermissement cutané, plus généralement de l'inhibition de la lipogénèse.

15

20

25



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02400

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D221/18 A61K7/48 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 040 074 A (UNIV NORTHEASTERN) 18 November 1981 (1981-11-18) claims ---	1,5
A	US 3 131 191 A (BRYCE DOUGLAS ET AL) 28 April 1964 (1964-04-28) the whole document ---	1
A	EP 0 848 041 A (OREAL) 17 June 1998 (1998-06-17) page 7; claims -----	1,10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

9 February 2004

17/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/02400

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0040074	A 18-11-1981	US 4353912 A		12-10-1982
		DE 3171561 D1		05-09-1985
		EP 0040074 A1		18-11-1981
US 3131191	A 28-04-1964	NONE		
EP 0848041	A 17-06-1998	FR 2756834 A1		12-06-1998
		CA 2222358 A1		11-06-1998
		DE 69706393 D1		04-10-2001
		DE 69706393 T2		08-05-2002
		EP 0848041 A1		17-06-1998
		ES 2162221 T3		16-12-2001
		JP 3429441 B2		22-07-2003
		JP 10245500 A		14-09-1998
		US 5989876 A		23-11-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT-FR 03/02400

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 C07D221/18 A61K7/48 A61P17/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 040 074 A (UNIV NORTHEASTERN) 18 novembre 1981 (1981-11-18) revendications ---	1,5
A	US 3 131 191 A (BRYCE DOUGLAS ET AL) 28 avril 1964 (1964-04-28) le document en entier ---	1
A	EP 0 848 041 A (OREAL) 17 juin 1998 (1998-06-17) page 7; revendications -----	1,10

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 février 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/02/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 03/02400

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0040074	A 18-11-1981	US 4353912 A		12-10-1982
		DE 3171561 D1		05-09-1985
		EP 0040074 A1		18-11-1981
US 3131191	A 28-04-1964	AUCUN		
EP 0848041	A 17-06-1998	FR 2756834 A1		12-06-1998
		CA 2222358 A1		11-06-1998
		DE 69706393 D1		04-10-2001
		DE 69706393 T2		08-05-2002
		EP 0848041 A1		17-06-1998
		ES 2162221 T3		16-12-2001
		JP 3429441 B2		22-07-2003
		JP 10245500 A		14-09-1998
		US 5989876 A		23-11-1999